

## Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

### Abstract of DE19906290

Orally administered medicament, containing ursodesoxycholic acid (UDCA) or its salt or derivative as active agent, comprises: (1) a core containing the active agent, arranged such that the active agent is released in the terminal ileum and/or in the colon and (2) a coating resistant to gastric fluid. Independent claims are included for the following: (i) the use of UDCA or its salt or derivative (not necessarily in a formulation as above) for the topical treatment or prevention of colon cancer and (ii) the preparation of the medicament, by providing the core with a gastric fluid-resistant coating and optionally a release-controlling layer, using conventional methods.

**The invention relates to drugs, in particular drugs with controlled release profile,** with Ursodesoxycholsäure (UDCA), pharmaceutical acceptable salts or derivatives of it as active ingredient. The drugs serve for the treatment and/or Prevention of cancer illnesses in the colon. In contrast to already known UDCA contained drugs the active ingredient becomes only in the terminal ileum and/or colon released preferred controlled released with the drugs according to invention, so that the active ingredient is absorbed only little. Thus UDCA works systemic but topical not according to invention direct at the location of the release.

The positive effect of UDCA and Tauro UDCA with the prevention of large intestine cancer in the animal model or in cell culture became already multiple described (Earnest et al., CAN cerium Res. 1994: 54 : 5071-5074; Batta et al., Gastroenterology 1995: 108, volume. 4: 405; Shekels et al., J. Lab. Clin.Med. 1996: 57- 66).

In the conditions of the technique UDCA is contained pharmaceutical formulations with controlled release profile known (US 5.234.697, US 5.352.460, US 5.405.621, US 5.415.872). The there described medicine forms are suitable according to description both for the treatment of liver illnesses and for the prevention of large intestine cancer. There the active ingredient for the treatment by liver illnesses or the intestine to be absorbed must be able to arrive over at the effect place, is the release in the manner controlled that the active ingredient becomes already short released rapid after leaving the stomach in the duodenum. Since UDCA in the duodenum very effective is absorbed, high plasma levels become achieved with the there described pharmaceutical formulations, so that no or only a small portion of the UDCA into the colon crosses.

In WHERE 97/34608 the use from UDCA and a not steroidial anti-inflammatory active ingredient becomes to the prevention of the Wiederauftreten of kolorektalen Adenomen described. Beside parenteral formulations also oral administrable formulations in more liquid become or solid form described, whereby latter also gastric juice-resistant coated can be, so that the active ingredients become either direct or after absorption in the stomach or upper small intestine systemic effective.

Thus this state of the art teaches a systemic effect of the UDCA with the prevention of large intestine cancer.

An other pharmaceutical formulation with controlled release profile of UDCA became in Roda et al., Pharm. Res. 1994: 11(5): 642-7 described. The there described pharmaceutical formulation became the corresponding EP 0,510,404 prepared. It sets already very early in small intestine the free for UDCA, so that likewise high plasma levels become achieved.

In EP 0,510,404 becomes salts of bile acids contained pharmaceutical formulations described, which are coated with two layers. The first layer, existing from hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene glycol, titanium dioxide and talc serves as auxiliary layer, in order to ensure an optimal application the second layer. The second layer consists of an enteric coating. With the help of these formulations one can compared with not coated formulations over approx. 40% increased absorption of the active ingredients achieved become. From this reason these formulations are particularly suitable for the treatment of liver illnesses and resolution of Gallensteinen, since is desired to the treatment of these diseases as high an absorption of the active ingredient as possible.

In WHERE 97/18816 derivatives of the UDCA become described (z. B. UDCA-3-Sulfat, UDCA-7-Sulfat, UDCA-3,7-Disulfat), which are suitable also for the prevention of large intestine cancer are. Here the absorption becomes in small Intestine by the sulfation of the hydroxyl groups at position 7 prevented, so that the largest part of the UDCA derivatives arrives into the colon. Whether these derivatives of the UDCA have a positive effect on the prevention of large intestine cancer, is so far not investigated.

A successful treatment and/or Prevention of large intestine cancer requires a continuous ingestion of the medicament over one much long period. The active ingredient should become as low as possible dosed, in order

to prevent side effects of a long-term therapy which can not be excluded. Therefore a large need exists to develop drugs, which also with a long-term therapy safe and inexpensive applied to become to be able. Object of the invention is it therefore, drugs to the treatment and/or. To place prevention from large intestine cancer to the order, which the drawbacks of the state of the art do not exhibit.

This object is from the inside outward covered according to invention by a drug dissolved, in particular by a drug with controlled release profile, which contains UDCA, a pharmaceutical acceptable salt or a derivative of it as active ingredient, characterised in that the drug:

- a) a wirkstoffhaltigen core, which is so designed that the active ingredient in the terminal ileum and/or in the colon becomes released and
- b) an enteric coating.

The drug is favourable-proves either so designed that it exhibits a wirkstoffhaltigen core, in which the active ingredient homogeneous distributed is and which is particularly preferred that the wirkstoffhaltige core is a matrix core, in which, of a release-controlling layer surrounded or is, the active ingredient in a matrix polymer embedded. With this second embodiment with a matrix core the presence of a release-controlling layer is optional.

Since in the terminal ileum and in the colon UDCA or minor proportions one does not absorb only too much at all, the active ingredient comes by those the release-controlling polymer matrix in the core and/or the release-controlling layer between core and enteric coating direct with the tissue which can be treated into contact and can work so topical, i.e. not over the circulation.

Also the use of UDCA, a pharmaceutical acceptable salt or a derivative of it becomes according to invention the topical treatment or prevention from large intestine cancer to the order provided, i.e. bottom large exclusion of the systemic effect.

Also methods become according to invention the preparation of such drugs the order provided.

While in the conditions of the technique known is the fact that UDCA can become used with systemic available administration the prevention of large intestine cancer becomes in the conditions of the technique a UDCA contained, and thus due to the very small absorption in the colon topical acting pharmaceutical formulation setting the active ingredient free only in the colon not described.

The designation colon refers in the frame of this description to the Zäkum, the colon ascendens, colon transversum, colon descendens, the Sigmum and the rectum.

Surprising one was now found that UDCA with the treatment and/or. Prevention of large intestine cancer systemic effective is not only, but that UDCA exhibits an excellent efficacy also with topical administration into the colon. A systemic effect made not or only in very small of measures, since in the ranges in those the active ingredient released is not absorbed will or only small amounts of the active ingredient. The efficacy of the UDCA stands for according to the invention in direct relation to its concentration in the colon. By the topical administration and the absorption of the active ingredient greatly reduced thereby can do eventual side effects, those at a very prolonged application duration, like them with a treatment and/or. Prevention therapy necessary is, minimized becomes.

The drugs according to invention contain UDCA or a pharmaceutical acceptable salt or derivative of it as active ingredient.

The drugs according to invention set the active ingredient not already in the stomach or upper part of the small intestine free, but only in the terminal ileum and/or colon, so that if possible little of the active ingredient is absorbed and thus one high concentration of the active ingredient in the colon achieved becomes if possible.

The release of the active ingredient in the terminal ileum and/or colon becomes according to invention by the fact achieved that it the active ingredient delayed and/or, controlled sets free.

Preferred according to invention becomes the drug as tablets or pellet formulated, which are coated with a gastric juice-resistant lacquer and/or a release-controlling layer, so that an early release of the active ingredient becomes prevented. The pellets again can become in gelatin capsules filled or pellet tablets pressed.

In the conditions of the technique methods are known, as tablets or pellet so formulated to become to be able that they set its active ingredient free local in the terminal ileum and/or colon. In principle all can become in the conditions of the technique prior art techniques the preparation of such tablets or pellets with more delayed or controlled release used, in order to manufacture the topical acting drugs of the instant invention.

In the WHERE 92/14452 Granalien described, which consist of a wirkstoffhaltigen core, become, which becomes coated with (Meth) acrylate and/or (Meth) acrylic acid lacquers. This Granalien will become in gelatin capsules filled and the Glatinekapself subsequent coated gastric juice-resistant with these lacquers.

In the WHERE 91/16042 Granalien with a diameter of no more than 5 mm of described, which become coated with two envelopes, become. An envelope consists of one in dependence of the pH of value soluble polymer, at a pH value of large 5.0 dissolves and the second envelope consists of or several polymers, which are not or only little in gastrointestinal liquid soluble. With these formulations a release of the active ingredients in the thin and/or colon can become achieved.

In the WHERE 91/07949 pharmaceutical formulations described, which contain an active ingredient and an amorphous amylose in a core, become, which is coated with film-formed cellulose or another polymer. Hereby a release of the active ingredient in the colon becomes ensured.

In the EP 0,621,032 wirkstoffhaltige cores become described, which are with a release-retarding layer, a semipermeable layer located over it and optional with an outer layer from an enteric coating coated, so that the active ingredient becomes only released in the colon.

The formulations according to invention are coated with an enteric coating. This coat is to only dissolve after the formulation the stomach left. Corresponding coats are in the conditions of the technique, for example in the managing documents, described. Particularly preferred is enteric coatings, which consist of polymers or copolymers, which are derived of (Meth) acrylates.

There to the treatment and/or. Prevention of large intestine cancer if possible the entire colon with the active ingredient into contact to come should, becomes according to invention a formulation of pellet particularly preferred, since it spreads the active ingredient reproducible contrary to a formulation of tablet over wide ranges of the colon. In order to bring to one if possible large range of the colon with active ingredient in contact, mixtures from two or several formulations of pellet with different setting free behavior are according to invention in one for the treatment and/or. Prevention of large intestine cancer suitable mixing ratio particularly preferred. So pellet places, whose active substance release already begins in the terminal ileum, with pellet places, whose active substance release begins only in the colon transversum, mixed and into a gelatin capsule filled or in a pellet tablet a pressed can become the example.

Particularly preferred embodiments of the invention, how it becomes into that literature places managing specified and in the subsequent examples stated, are as follows:

Particularly preferred is an oral administrable formulation of pellet, in which the active ingredient is in the pellet core in polymer matrix are embedded. As matrix-formed polymers all for this purpose polymers applicable known in the conditions of the technique and (K.H are suitable. Farmer K. - H. Frömming, C. Leader: Pharmaceutical technology, George Thieme publishing house Stuttgart, New York (1989)). The matrix-formed polymer is preferred selected existing from Poly (ethylacrylat, methyl acrylate) and Poly (ethylacrylat, from the group, trimethylammonioethyl methacrylat chloride methylmethacrylat). Such copolymers are for example the commercial products Eudragit NE 30 D and Eudragit NE 40 D.

Particularly preferred is such formulations of pellet, with which between active substance core and gastric juice-resistant layer an other layer from water-soluble cellulose derivatives is as for the example hydroxypropylmethylcellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose or ethyl cellulose and/or from the pH value dependent soluble polymers of the acrylic acid (Carbomers).

The gastric juice-resistant envelope of the tablets or pellets is preferred-proves constructed on basis of water-insoluble and/or pHabhängig water-soluble polyacrylates. Suitable polyacrylates are z. B. Poly (ethylacrylat, methyl acrylate) 1: 1, Poly (methacrylsäure, methylmethacrylat) 1: 2, Poly (ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonio methacrylat chloride) 1: 2 : 0, 1.

By variation of the composition of the core components and/or the composition and thickness of the layer between core and enteric coating the controlled release profile can become in the person skilled in the art an actual known way so varied that uniform released after reaching the terminal ileum or the colon the active ingredient becomes the example immediately complete or over a certain period.

The drugs according to invention can contain other conventional adjuvants and Excipienten beside that special aids managing specified, like them in the conditions of the technique known are and for example in K.H. Farmer K. - H. Frömming, C. Leader: Pharmaceutical technology, George Thieme publishing house Stuttgart, New York (1989) described are.

Thus that it was found according to invention that is possible by the described above pharmaceutical formulations the topical use of the UDCA and thus the active ingredient becomes specific only in the terminal ileum and/or colon released, it is according to invention possible with the drugs, to the treatment and/or. To lower prevention of the large intestine cancer necessary required active substance quantity. A significant advantage of the specific release in the terminal ileum and/or colon lies also in the fact that even with unreduced active substance quantity an absorption of the active ingredient only in very small mass made and thus side effects, which could arise with an ingestion of the medicament over one much long time become reduced.

The drugs according to invention can contain therefore the active ingredient in an amount, how it is also into the already known UDCA contained drugs present. Case for the treatment and/or. Prevention of large Intestine cancer necessary, can become due to according to invention the absorption very low by the formulation also a higher amount at UDCA used than described.

The preferred dosage of the drugs with administration by the drugs according to invention amounts to 1-100 mg/kg body weight per day, particularly preferred is 5-50 mg/kg body weight per day. Corresponding one contains a single dose of the drug according to invention of preferred 100 mg to 1000 mg, particularly preferred 150-500 mg active ingredient.

The invention becomes more near explained on the basis the appended examples. Example 1. 1. Example for matrix pellet cores

< tb> < TABLE> Columns=2 AL=L> III Natriumcarbonat< SEP> 50 g  
< tb> IV Stärke< SEP> 50 g

< tb> V Poly (ethylacrylat, methylmethacrylat) < CEL AL=R> 50 g  
< tb> AL=L> 2: 1 as 40%ige aqueous dispersion, trade name Eudragit NE 40 D  
< tb> VI Magnesiumstearat< CEL AL=R> 20 g  
< tb> < /TABLE>

I-IV become mixed and kneaded intense humidified with V and. Subsequent one is interspersed VI. The wet measures 1 mm of pressed becomes, in approx. by an extruder with the stencil drilling. 1 mm prolonged pieces cut and in a Spheronizer rounded. With approx. 60 DEG C become the pellets dried.

The pellets become with a solution from 30 g hydroxypropylmethylcellulose into 300 ml waters coated (protective sheath).

The pellets become gastric juice-resistant coated with the subsequent solution:  
< tb> < TABLE> Columns=2 Eudragit S. (Methacrylic acid copolymer, USP/NF type B)  
< tb> II Triethylcitrat< SEP> 3,5 g  
< tb> III Talk< CEL AL=R> 10,0 g  
< tb> IV Titandioxid< SEP> 12,5 g  
< tb> V Magnesiumstearat< SEP> 5,0 g  
< tb> < /TABLE>

I becomes in 350 g ethanol/water mixture (8: 2) dissolved. II-V become suspended in the solution; in a suitable apparatus the lacquer suspension becomes sprayed at a supply air temperature of 40 DEG C. Example 2 example for a release-controlled formulation of tablet

< tb> < TABLE> Columns=2 AL=L> III Natriumcarbonat< SEP> 50 g  
< tb> IV Stärke< SEP> 50 g  
< tb> V Poly (ethylacrylat, methylmethacrylat) < CEL AL=R> 50 g  
< tb> AL=L> 2: 1 as 40%ige aqueous dispersion, trade name Eudragit NE 40 D  
< tb> VI Magnesiumstearat< CEL AL=R> 20 g  
< tb> < /TABLE>

I-IV become mixed and kneaded intense humidified with V and. Subsequent one is interspersed VI. The wet mass is struck by a screen with the mesh 1 mm. The developed granulates becomes with approx. 60 DEG C dried.

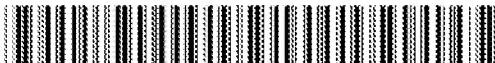
The granulates become as outer phase

< tb> < TABLE> Columns=2  
< tb> < /TABLE> admixed.

The mixture becomes tablets of 545 mg pressed. The tablets become first with a solution from 20 g hydroxypropylmethylcellulose into 200 ml waters coated (protective sheath).

Subsequent ones become the tablets with the subsequent solution gastric juice-resistant coated:

< tb> < TABLE> Columns=2 Eudragit S. (Methacrylic acid copolymer, USP/NF type B)  
< tb> II Triethylcitrat< SEP> 3,5 g  
< tb> III Talk< CEL AL=R> 10,0 g  
< tb> IV Titandioxid< SEP> 12,5 g  
< tb> V Magnesiumstearat< SEP> 5,0 g  
< tb> < /TABLE> I becomes in 350 g ethanol/water mixture (8: 2) dissolved. II V becomes suspended in the solution; in a suitable apparatus the lacquer suspension becomes sprayed at a supply air temperature of 40 DEG C.



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
DE 199 06 290 A 1

⑯ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
A 61 K 31/575

⑯ Aktenzeichen: 199 06 290.0  
⑯ Anmeldetag: 15. 2. 1999  
⑯ Offenlegungstag: 17. 8. 2000

⑯ Anmelder:  
Dr. Falk Pharma GmbH, 79108 Freiburg, DE  
⑯ Vertreter:  
Lederer, Keller & Riederer, 80538 München

⑯ Erfinder:  
Otterbeck, Norbert, Dr., 88662 Überlingen, DE  
⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
zu ziehende Druckschriften:  
US 58 14 625 A  
= WO 97 34 808 A1  
US 57 63 435 A  
US 54 15 872 A  
US 53 52 460 A  
EP 06 25 353 A1  
EP 05 24 395 A1  
EP 05 10 404 A1  
WO 98 05 310 A1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑯ Arzneimittel zur Behandlung bzw. Prävention von Darmkrebs

⑯ Die Erfindung beruht auf dem überraschenden Befund,  
daß Ursodesoxycholsäure bei topischer Verabreichung  
zur Behandlung bzw. Prävention von Dickdarmkrebs ein-  
gesetzt werden kann. Erfindungsgemäß wird daher ein  
Arzneimittel zur Verfügung gestellt, das so aufgebaut ist,  
daß Ursodesoxycholsäure erst im terminalen Ileum und/  
oder Dickdarm freigesetzt wird, so daß der Wirkstoff nur  
wenig resorbiert wird und nicht systemisch sondern to-  
pisch direkt am Ort der Freisetzung wirkt.

# DE 199 06 290 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel, insbesondere Arzneimittel mit kontrolliertem Freigabeprofil, mit Ursodesoxycholsäure (UDCA), pharmazeutisch verträgliche Salze oder Derivate davon als Wirkstoff. Die Arzneimittel dienen zur Behandlung bzw. Prävention von Krebserkrankungen im Dickdarm. Im Unterschied zu bereits bekannten UDCA enthaltenden Arzneimitteln wird bei den erfindungsgemäßen Arzneimitteln der Wirkstoff erst im terminalen Ileum und/oder Dickdarm freigesetzt und zwar bevorzugt kontrolliert freigesetzt, so daß der Wirkstoff nur wenig resorbiert wird. Damit wirkt UDCA erfindungsgemäß nicht systemisch sondern topisch direkt am Ort der Freisetzung.

Die positive Wirkung von UDCA und Tauro-UDCA bei der Prävention von Dickdarmkrebs im Tiermodell oder in Zellkultur wurde bereits mehrfach beschrieben (Barnest et al., Cancer Res. 1994; 54 : 5071-5074; Batta et al., Gastroenterology 1995; 108, Vol. 4: 405; Shekels et al., J. Lab. Clin. Med. 1996; 57-66).

Im Stand der Technik sind UDCA enthaltende pharmazeutische Formulierungen mit kontrolliertem Freigabeprofil bekannt (US 5,234,697, US 5,352,460, US 5,405,621, US 5,415,872). Die dort beschriebenen Arzneiformen eignen sich laut Beschreibung sowohl für die Behandlung von Lebererkrankungen als auch zur Prävention von Dickdarmkrebs. Da der Wirkstoff für die Behandlung von Lebererkrankungen vom Darm resorbiert werden muß um an den Wirkort gelangen zu können, ist die Freigabe in der Weise gesteuert, daß der Wirkstoff bereits kurz nach dem Verlassen des Magens schnell im Duodenum freigesetzt wird. Da UDCA im Duodenum sehr effektiv resorbiert wird, werden mit den dort beschriebenen pharmazeutischen Formulierungen hohe Plasmaspiegel erreicht, so daß keine oder nur ein geringer Teil der UDCA in den Dickdarm übertritt.

In WO 97/34608 wird die Verwendung von UDCA und einem nicht steroidalen antiinflammatorischen Wirkstoff zur Verhinderung des Wiederauftretens von kolorektalen Adenomen beschrieben. Neben parenteralen Formulierungen werden auch oral verarbeitbare Formulierungen in flüssiger oder fester Form beschrieben, wobei letztere auch magensaftresistent überzogen sein können, so daß die Wirkstoffe entweder direkt oder nach Resorption im Magen oder oberen Dünndarm systemisch wirksam werden.

Damit lehrt dieser Stand der Technik eine systemische Wirkung der UDCA bei der Prävention von Dickdarmkrebs.

Eine weitere pharmazeutische Formulierung mit kontrolliertem Freigabeprofil von UDCA wurde in Roda et al., Pharm. Res. 1994; 11(3): 642-7 beschrieben. Die dort beschriebene pharmazeutische Formulierung wurde entsprechend der EP 0 510 404 hergestellt. Sie setzt UDCA bereits sehr früh im Dünndarm frei, so daß ebenfalls hohe Plasmaspiegel erreicht werden.

In EP 0 510 404 werden Salze von Gallensäuren enthaltende pharmazeutische Formulierungen beschrieben, die mit zwei Schichten umhüllt sind. Die erste Schicht, bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulose, Polycarboglykol, Tитандioxid und Talk dient als Hilfsschicht, um eine optimale Auftragung der zweiten Schicht zu gewährleisten. Die zweite Schicht besteht aus einem magensaftresistenten Überzug. Mit Hilfe dieser Formulierungen kann eine im Vergleich zu nicht beschichteten Formulierungen um ca. 40% erhöhte Resorption der Wirkstoffe erreicht werden. Aus diesem Grund eignen sich diese Formulierungen besonders zur Behandlung von Lebererkrankungen und Auflösung von Gallensteinen, da zur Behandlung dieser Erkrankungen eine möglichst hohe Resorption des Wirkstoffs erwünscht ist.

In WO 97/18816 werden Derivate der UDCA beschrieben (z. B. UDCA-3-Sulfat, UDCA-7-Sulfat, UDCA-3,7-Disulfat), die sich auch zur Prävention von Dickdarmkrebs eignen sollen. Hier wird die Absorption im Dünndarm durch die Sulfatierung der Hydroxylgruppen an Position 7 verhindert, so daß der größte Teil der UDCA-Derivate in den Dickdarm gelangt. Ob diese Derivate der UDCA einen positiven Effekt auf die Prävention von Dickdarmkrebs haben, ist bisher nicht untersucht worden.

Eine erfolgreiche Behandlung bzw. Prävention von Dickdarmkrebs erfordert eine andauernde Einnahme des Medikaments über einen sehr langen Zeitraum. Dabei sollte der Wirkstoff so niedrig wie möglich dosiert werden, um nicht auszuschließende Nebenwirkungen einer Langzeittherapie zu verhindern. Deshalb besteht ein großes Bedürfnis Arzneimittel zu entwickeln, die auch bei einer Langzeittherapie sicher und kostengünstig angewendet werden können. Aufgabe der Erfindung ist es daher, Arzneimittel zur Behandlung bzw. Prävention von Dickdarmkrebs zur Verfügung zu stellen, die die Nachteile des Standes der Technik nicht aufweisen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Arzneimittel gelöst, insbesondere durch ein Arzneimittel mit kontrolliertem Freigabeprofil, das als Wirkstoff UDCA, ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein Derivat davon enthält, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel von innen nach außen umfaßt:

- a) einen wirkstoffhaltigen Kern, der so ausgestaltet ist, daß der Wirkstoff im terminalen Ileum und/oder im Dickdarm freigesetzt wird und
- b) einen magensaftresistenten Überzug.

Das Arzneimittel ist vorteilhafterweise entweder so ausgestaltet, daß es einen wirkstoffhaltigen Kern aufweist, in dem der Wirkstoff homogen verteilt ist und der von einer freigabesteuernden Schicht umgeben ist oder, besonders bevorzugt, daß der wirkstoffhaltige Kern ein Matrixkern ist, in dem der Wirkstoff in einem Matrixpolymer eingebettet ist. Bei dieser zweiten Ausführungsum mit einem Matrixkern ist die Anwesenheit einer freigabesteuernden Schicht optional.

Da im terminalen Ileum und im Dickdarm UDCA gar nicht oder nur zu sehr geringen Anteilen resorbiert wird, kommt der Wirkstoff durch die die freigabesteuernde Polymermatrix im Kern und/oder die freigabesteuernde Schicht zwischen Kern und magensaftresistentem Überzug direkt mit dem zu behandelnden Gewebe in Kontakt und kann so topisch, das heißt nicht über den Blutkreislauf, wirken.

Erfindungsgemäß wird auch die Verwendung von UDCA, einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder einem Derivat davon zur topischen Behandlung oder Prävention von Dickdarmkrebs zur Verfügung gestellt, das heißt unter weitgehendem Ausschluß der systemischen Wirkung.

Erfindungsgemäß werden auch Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel zur Verfügung gestellt.

Während im Stand der Technik bekannt ist, daß UDCA bei systemisch verfügbarer Verarbeitung zur Prävention von

# DE 199 06 290 A 1

Dickdarmkrebs eingesetzt werden kann, wird im Stand der Technik eine UDCA enthaltende, den Wirkstoff erst im Dickdarm freisetzende, und damit aufgrund der sehr geringen Absorption im Dickdarm topisch wirkende pharmazeutische Formulierung nicht beschrieben.

Die Bezeichnung Dickdarm bezieht sich im Rahmen dieser Beschreibung auf das Zäkum, das Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, das Sigmoid und das Rektum.

Überraschend wurde nun gefunden, daß UDCA bei der Behandlung bzw. Prävention von Dickdarmkrebs nicht nur systemisch wirksam ist, sondern daß UDCA auch bei topischer Verabreichung in den Dickdarm eine ausgezeichnete Wirksamkeit aufweist. Eine systemische Wirkung erfolgt nicht oder nur in sehr geringem Maße, da in den Bereichen in denen der Wirkstoff freigesetzt wird keine oder nur geringe Mengen des Wirkstoffs resorbiert werden. Die Wirksamkeit der UDCA steht gemäß der Erfindung in direkter Relation zu seiner Konzentration im Dickdarm. Durch die topische Verabreichung und die damit stark verminderte Resorption des Wirkstoffs können eventuelle Nebenwirkungen, die bei einer sehr langen Anwendungsdauer, wie sie bei einer Behandlung bzw. Präventionstherapie notwendig ist, minimiert werden.

Die erfundungsgemäßen Arzneimittel enthalten als Wirkstoff UDCA oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon.

Die erfundungsgemäßen Arzneimittel setzen den Wirkstoff nicht schon im Magen oder oberen Teil des Dünndarms frei, sondern erst im terminalen Ileum und/oder Dickdarm, so daß möglichst wenig des Wirkstoffs resorbiert wird und somit eine möglichst hohe Konzentration des Wirkstoffs im Dickdarm erreicht wird.

Erfundungsgemäß wird die Freisetzung des Wirkstoffs im terminalen Ileum und/oder Dickdarm dadurch erreicht, daß es den Wirkstoff verzögert bzw. kontrolliert freisetzt.

Erfundungsgemäß bevorzugt wird das Arzneimittel als Tabletten oder Pellets formuliert, die mit einem magensaftresistenten Lack und/oder einer freigabesichernden Schicht überzogen sind, so daß eine frühzeitige Freisetzung des Wirkstoffs verhindert wird. Die Pellets wiederum können in Gelatinekapseln gefüllt oder zu Pellettabletten verpreßt werden.

Im Stand der Technik sind Verfahren bekannt, wie Tabletten oder Pellets so formuliert werden können, daß sie ihren Wirkstoff lokal im terminalen Ileum und/oder Dickdarm freisetzen. Im Prinzip können alle im Stand der Technik bekannten Techniken zur Herstellung solcher Tabletten oder Pellets mit verzögter oder kontrollierter Freisetzung verwendet werden, um die topisch wirkenden Arzneimittel der vorliegenden Erfindung herzustellen.

In der WO 92/14452 werden Granulien beschrieben, die aus einem wirkstoffhaltigen Kern bestehen, der mit (Meth)acrylat- und/oder (Meth)acrylsäure-Lacken überzogen wird. Diese Granulien werden in Gelatinekapseln eingefüllt und die Gelatinekapseln werden anschließend mit diesen Lacken magensaftresistent überzogen.

In der WO 91/16042 werden Granulien mit einem Durchmesser von nicht mehr als 5 mm beschrieben, die mit zwei Hüllen überzogen werden. Eine Hülle besteht aus einem in Abhängigkeit des pH-Werts löslichen Polymer, das sich bei einem pH-Wert größer 5,0 auflöst und die zweite Hülle besteht aus einem oder mehreren Polymeren, die nicht oder nur wenig in gastro-intestinaler Flüssigkeit löslich sind. Mit diesen Formulierungen kann eine Freisetzung der Wirkstoffe im Dünnd- und/oder Dickdarm erreicht werden.

In der WO 91/07949 werden pharmazeutische Formulierungen beschrieben, die einen Wirkstoff und amorphe Amylose in einem Kern enthalten, der mit einer filmbildenden Cellulose oder einem anderen Polymer überzogen ist. Hiermit wird eine Freisetzung des Wirkstoffs im Dickdarm gewährleistet.

In der EP 0 621 032 werden wirkstoffhaltige Kerne beschrieben, die mit einer freigabeverzögerten Schicht, einer darüber liegenden semipermeablen Schicht und optional mit einer äußeren Schicht aus einem magensaftresistenten Überzug überzogen sind, so daß der Wirkstoff erst im Dickdarm freigesetzt wird.

Die erfundungsgemäßen Formulierungen sind mit einem magensaftresistenten Überzug umhüllt. Dieser Überzug soll sich erst auflösen nachdem die Formulierung den Magen verlassen hat. Entsprechende Überzüge sind im Stand der Technik, beispielsweise in den vorstehenden Druckschriften, beschrieben. Besonders bevorzugt sind magensaftresistente Überzüge, die aus Polymeren oder Copolymeren bestehen, die von (Meth)acrylaten abgeleitet sind.

Da zur Behandlung bzw. Prävention von Dickdarmkrebs möglichst das gesamte Kolo mit dem Wirkstoff in Kontakt kommen sollte, wird erfundungsgemäß eine Pelletformulierung besonders bevorzugt, da sie im Gegensatz zu einer Tablettenformulierung den Wirkstoff reproduzierbar über weite Bereiche des Dickdarms ausbreitet. Um einen möglichst großen Bereich des Kolos mit Wirkstoff in Kontakt zu bringen, sind erfundungsgemäß Mischungen aus zwei oder mehreren Pelletformulierungen mit unterschiedlichem Freisetzungsverhalten in einem für die Behandlung bzw. Prävention von Dickdarmkrebs geeigneten Mischungsverhältnis besonders bevorzugt. So kann zum Beispiel eine Pelletsorte, deren Wirkstofffreisetzung bereits im terminalen Ileum beginnt, mit einer Pelletsorte, deren Wirkstofffreisetzung erst im Colon transversum beginnt, vermischt und in eine Gelatinekapsel gefüllt oder in einer Pellettablette verpreßt werden.

Besonders bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung, wie es in den vorstehend genannten Literaturstellen und in den nachfolgenden Beispielen dargelegt wird, sind wie folgt:

Besonders bevorzugt ist eine oral verabreichbare Pelletformulierung, in der der Wirkstoff im Pelletkern in einer Polymermatrix eingebettet ist. Als matrixbildende Polymere eignen sich alle im Stand der Technik bekannten und zu diesem Zweck anwendbaren Polymere (K.H. Bauer K.-H. Frömming, C. Führer: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1989)). Das matrixbildende Polymer ist bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Poly(ethylacrylat, methylacrylat) und Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonioethyl methacrylat-chlorid). Derartige Copolymeren sind beispielsweise die Handelsprodukte Eudragit NE 30 D und Eudragit NE 40 D.

Besonders bevorzugt sind solche Pelletformulierungen, bei denen sich zwischen Wirkstoffkern und magensaftresistenter Schicht eine weitere Schicht aus wasserlöslichen Cellulosederivaten wie zum Beispiel Hydroxypropylmethicellulose, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose oder Ethylcellulose und/oder vom pH-Wert abhängig löslichen Polymeren der Acrylsäure (Carbomers) befindet.

Die magensaftresistente Hülle der Tabletten oder Pellets ist bevorzugterweise auf Basis von wasserunlöslichen und/oder pH-abhängig wasserlöslichen Polyacrylaten aufgebaut. Geeignete Polyacrylate sind z. B. Poly(ethylacrylat, methylacrylat) 1 : 1, Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1 : 2, Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonio methacrylat-chlorid) 1 : 2 : 0, 1.

# DE 199 06 290 A 1

Durch Variation der Zusammensetzung der Kernbestandteile und/oder der Zusammensetzung und Dicke der Schicht zwischen Kern und magensaftresistentem Überzug kann das kontrollierte Freigabeprofil auf eine dem Fachmann an sich bekannte Art und Weise so variiert werden, daß nach Erreichen des terminalen Ileums oder des Kelons der Wirkstoff zum Beispiel sofort vollständig oder über einen bestimmten Zeitraum gleichmäßig freigesetzt wird.

- 5 Die erfahrungsgemäßen Arzneimittel können neben den vorsiehdend genannten besonderen Hilfsmitteln weitere übliche Hilfsstoffe und Excipienten enthalten, wie sie im Stand der Technik bekannt sind und beispielsweise in K.H. Bauer K.-H. Frömming, C. Führer: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1989) beschrieben sind.

10 Dadurch daß erfahrungsgemäß gefunden wurde, daß durch die oben beschriebenen pharmazeutischen Formulierungen der topische Einsatz der UDCA möglich ist und somit der Wirkstoff spezifisch nur im terminalen Ileum und/oder Dickdarm freigesetzt wird, ist es mit den erfahrungsgemäßen Arzneimitteln möglich, die zur Behandlung bzw. Prävention des Dickdarmkrebses notwendige erforderliche Wirkstoffmenge zu senken. Ein erheblicher Vorteil der spezifischen Freisetzung im terminalen Ileum und/oder Dickdarm liegt auch darin, daß selbst bei unverminderter Wirkstoffmenge eine Resorption des Wirkstoffs nur in sehr geringem Maße erfolgt und damit Nebenwirkungen, die bei einer Einnahme des Medikaments über eine sehr lange Zeit auftreten könnten, verringert werden.

15 Die erfahrungsgemäßen Arzneimittel können daher den Wirkstoff in einer Menge enthalten, wie er auch in den bereits bekannten UDCA enthaltenden Arzneimitteln vorhanden ist. Falls für die Behandlung bzw. Prävention von Dickdarmkrebs notwendig, kann aufgrund der durch die erfahrungsgemäßen Formulierung sehr niedrigen Resorption auch eine höheren Menge an UDCA eingesetzt werden als bisher beschrieben.

- 20 Die bevorzugte Dosierung der Arzneistoffe bei Verabreichung durch die erfahrungsgemäßen Arzneimittel beträgt 1-100 mg/kg Körpergewicht pro Tag, besonders bevorzugt sind 5-50 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Entsprechend enthält eine Einzeldosis des erfahrungsgemäßen Arzneimittels bevorzugt 100 mg bis 1000 mg, besonders bevorzugt 150-500 mg Wirkstoff.

Die Erfindung wird anhand der nachstehenden Beispiele näher erläutert.

25

## Beispiel 1

### 1. Beispiel für Matrix-Pellet-Kerne

I UDCA	250 g
II Natriumhydrogencarbonat	100 g
III Natriumcarbonat	50 g
IV Stärke	50 g
V Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat)	50 g
35 2 : 1 als 40%ige wässrige Dispersion, Handelsbezeichnung Eudragit NE 40 D	
VI Magnesiumstearat	20 g

- 40 I-IV werden gemischt und mit V befeuchtet und intensiv geknetet. Anschließend wird VI eingestreut. Die feuchte Masse wird durch einen Extruder mit der Matrizenbohrung 1 mm gedrückt, in ca. 1 mm lange Stücke geschnitten und in einem Spheronizer gerundet. Bei ca. 60°C werden die Pellets getrocknet.

Die Pellets werden mit einer Lösung aus 30 g Hydroxypropylmethylcellulose in 300 ml Wasser überzogen (Schutzhülle).

- 45 Die Pellets werden mit der folgenden Lösung magensaftresistent überzogen:

I Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1 : 2; Handelsname Eudragit S. (Methacrylic acid copolymer, USP/NF Typ B)	35.0 g
II Triethylcitrat	3.5 g
III Talk	10.0 g
IV Titandioxid	12.5 g
V Magnesiumstearat	5.0 g

55

I wird in 350 g eines Ethanol/Wassergemisches (8 : 2) gelöst. II-V werden in der Lösung suspendiert; in einer geeigneten Apparatur wird die Lacksuspension bei einer Zulufttemperatur von 40°C aufgesprührt.

## Beispiel 2

60

### Beispiel für eine freigabegesteuerte Tablettensformulierung

I UDCA	250 g
II Natriumhydrogencarbonat	100 g
III Natriumcarbonat	50 g
IV Stärke	50 g
V Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat)	50 g

# DE 199 06 290 A 1

2 : 1 als 40%ige wässrige Dispersion, Handelsbezeichnung Eudragit NE 40 D  
 VI Magnesiumstearat

20 g

I-IV werden gemischt und mit V befeuchtet und intensiv geknetet. Anschließend wird VI eingestreut. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1 mm gesiebt. Das entstandene Granulat wird bei ca. 60°C getrocknet. 5

Dem Granulat werden als äußere Phase

Weizenstärke	50 g	10
Magnesiumstearat	5 g	

zugemischt.

Die Mischung wird zu Tabletten von 545 mg verpreßt. Die Tabletten werden zunächst mit einer Lösung aus 20 g Hydroxypropylmethylcellulose in 200 ml Wasser überzogen (Schutzhölle). 15

Anschließend werden die Tabletten mit der folgenden Lösung magensaftresistent überzogen:

I Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat)	35.0 g	20
I : 2; Handelsname Eudragit S. (Methacrylic acid copolymer, USP/NF Typ B)		
II Triethylcitrat	3.5 g	
III Talk	10.0 g	
IV Titandioxid	12.5 g	
V Magnesiumstearat	5.0 g	25

I wird in 350 g eines Ethanol/Wassergemisches (3 : 2) gelöst. II-V werden in der Lösung suspendiert; in einer geeigneten Apparatur wird die Lacksuspension bei einer Zulufttemperatur von 40°C aufgesprührt. 30

## Patentansprüche

1. Arzneimittel zur oralen Verabreichung, das als Wirkstoff UDCA, ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein Derivat davon enthält, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel von innen nach außen umfaßt:
  - a) einen wirkstoffhaltigen Kern, der so ausgestaltet ist, daß der Wirkstoff im terminalen Darm und/oder im Dickdarm freigesetzt wird und
  - b) einen magensaftresistenten Überzug.35
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der wirkstoffhaltige Kern den Wirkstoff homogen verteilt enthält und von einer freigabesteuernden Schicht umgeben ist.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der wirkstoffhaltige Kern ein Matrixkern ist, in dem der Wirkstoff in einem Matrixpolymer eingebettet ist.
4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der magensaftresistente Überzug Polymere oder Copolymere umfaßt, die von (Meth)acrylaten abgeleitet sind.
5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 3 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das matrixbildende Polymer Poly(ethylacrylat, methylacrylat) und/oder Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonioethyl methacrylat-chlorid) ist. 45
6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die freigabesteuernde Schicht aus wasserlöslichen Cellulosederivaten und/oder vom pH-Wert abhängig löslichen Polymeren der Acrylsäure (Carbomere) besteht.
7. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserlösliche Cellulosederivat Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Natriumcarboxymethyl-cellulose oder Ethylcellulose ist. 50
8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, das so formuliert ist, daß es ein kontrolliertes Freigabeprofil aufweist, so daß der Wirkstoff sofort vollständig oder über einen bestimmten Zeitraum gleichmäßig freigesetzt wird.
9. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Pelletformulierung handelt. 55
10. Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Gelatinekapsel oder Pellettablette handelt, die Peilets nach einem der Ansprüche 1 bis 8 enthält.
11. Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatinekapsel oder Pellettablette eine Mischung aus 2 oder mehreren Pelletformulierungen nach den Ansprüchen 1 bis 7 mit unterschiedlichem Freisetzungerverhalten enthält. 60
12. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Tablettensformulierung handelt.
13. Verwendung von UDCA, einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder einem Derivat davon zur topischen Behandlung oder Prävention von Dickdarmkrebs. 65
14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß ein Arzneimittelkern mit UDCA, einem pharmazeutisch verträglichen Salz oder einem Derivat davon auf an sich bekannte Art und Weise mit einem magensaftresistenten Überzug und gegebenenfalls einer freigabesteuernden Schicht überzogen wird.

- Leerseite -